

- agonists containing heterobiaryl carboxylic acids / B.G. Shearer, E.Y. Chao, D.E. Uehling // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2007. – Vol. 17, № 16. – P. 4670–4677.
47. **Sova, M.** Microwave-assisted synthesis of hydroxyethylamine dipeptide isosters / M. Sova, A. Babic, S. Pecar // Tetrahedron. – 2007. – Vol. 63, № 1. – P. 141–147.
48. **Sulser, U.** Zur Reaktion von monosubstituierten Epoxypropanen mit Benzylamin 1. Mitteilung über Ringöffnungsreaktionen kleiner Ringe / U. Sulser, J. Widmer, H. Goeth // Helv. Chim. Acta. – 1977. – Vol. 60, № 168. – S. 1676–1690.
49. **Sun, Q.-Y.** Synthesis and evaluation of novel 1-(*1H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(2,4-difluorophenyl)-3-[(4-substitutedphenyl)-piperazin-1-yl]-propan-2-ols as antifungal agents / Q.-Y. Sun, W.-N. Zhang, J.-M. Xu // Europ. J. Med. Chem. – 2007. – Vol. 42, № 8. – P. 1151–1157.
50. **Sun, Q.-Y.** Synthesis of novel triazole derivatives as inhibitors of cytochrome P450 14 $\alpha$ -demethylase (CYP51) / Q.-Y. Sun, J.-M. Xu, Y.-B. Cao // Europ. J. Med. Chem. – 2007. – Vol. 42, № 9. – P. 1226–1233.
51. **Tandon, V.K.** Potential hypotensive agents: synthesis and hypotensive activity of oxime ethers derived from 1-naphthoxepines and related compounds / V.K. Tandon, M. Kumar, A.K. Awasthi // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2004. – Vol. 14, № 3. – P. 3177–3180.
52. **Wroblewski, A.E.** An Efficient Synthesis of Enantiomeric (*S*)-Phosphocarnitine / A.E. Wroblewski, A. Hałajewska-Wosik // Europ. J. Org. Chem. – 2002. – № 16. – P. 2758–2763.
53. **Wroblewski, A.E.** Synthesis of Novel Enantiomerically Pure C<sub>3</sub>-Symmetric Trialkanolamine Ligand Containing Phosphoryl Groups / A.E. Wroblewski, A. Hałajewska-Wosik // Synthesis. – 2006. – № 6. – P. 989–994.

Надійшла до редколегії 26.05.08

УДК 547.217.1:541.28

Я. С. Бондаренко, А. В. Бондаренко, Л. И. Касьян

Днепропетровский национальный университет им. Олеся Гончара

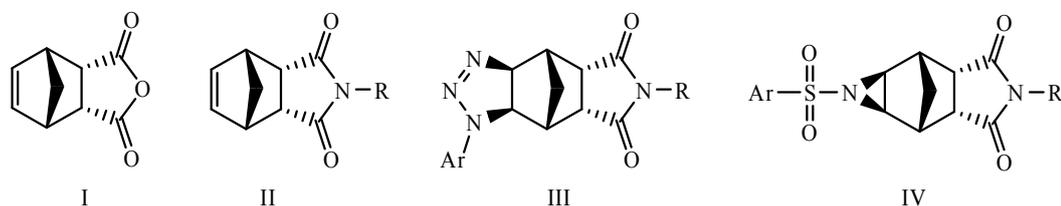
**(4-АЗАТРИЦИКЛО[5.2.1.0<sup>2-эндо,6-эндо</sup>]ДЕЦ-8-ЕН-3,5-ДИОН-4-ИЛ)  
КАРБОНОВЫЕ КИСЛОТЫ В РЕАКЦИИ  
С *n*-БРОМФЕНИЛАЗИДОМ**

Проведено реакції (4-азатрицикло[5.2.1.0<sup>2-эндо,6-эндо</sup>]дец-8-ен-3,5-дион-4-ил)карбонových кислот з *n*-бромфенілазидом, які несподівано завершилися утворенням відповідних азиридинів замість очікуваних триазолінів. Запропоновано схему можливого механізму трансформації триазолінового фрагмента, що утворився на першій стадії реакції, в азиридиновий за участю карбоксильної групи. Структура синтезованих сполук підтверджена аналізом ІЧ-спектрів і спектрів ЯМР <sup>1</sup>H.

Взаимодействие органических азидов с соединениями, содержащими кратные связи, широко используются в органической химии для конструирования различных гетероциклических систем, в частности, трех- и пятичленных азотсодержащих гетероциклов и их многочисленных производных [14; 18]. Среди непредельных субстратов, участвующих в этих превращениях, особое место занимают норборнен и его производные. Ввиду повышенной реакционной способности напряженной двойной связи взаимодействие этих соединений с азидами протекает особенно легко и, как правило, однозначно, завершаясь образованием замещенных триазилинов или азиридинов в зависимости от типа используемого азида.

© Я. С. Бондаренко, А. В. Бондаренко, Л. И. Касьян, 2008

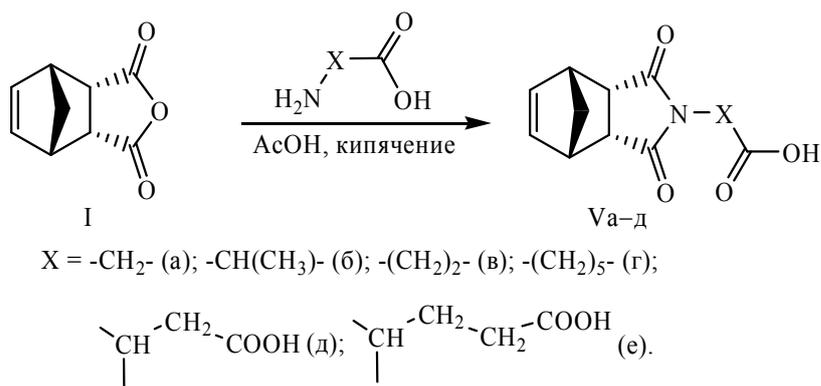
Взаимодействие норборнена и его производных с ариламидами протекает по механизму [3+2]-циклоприсоединения и в подавляющем большинстве случаев приводит к соответствующим триазилиновым системам [3; 15]. Реакции с азидами, содержащими электрооакцепторные заместители у азидной функции (сульфонил-, ациламидами и др.), как правило, заканчиваются образованием соответствующих азиридинов или продуктов их трансформации [7; 18; 19].



Среди замещенных норборненов особое место занимает эндиковый ангидрид (I) – благодаря присутствию реакционноспособного ангидридного цикла и напряженной двойной связи он широко используется для получения разнообразных по структуре органических соединений. В [16] показана возможность трансформации ангидрида (I) в сложные полициклические системы при взаимодействии с арилсульфониламидами. На основе имидов (II, R = Alk, Ar, Het) осуществлен синтез новых гетерополициклических соединений (III, IV) в реакциях с ариламидами и арилсульфониламидами соответственно [4]. Поведение других производных ангидрида (I) в реакциях с азидами ранее не изучалось, что и определило цель данного исследования.

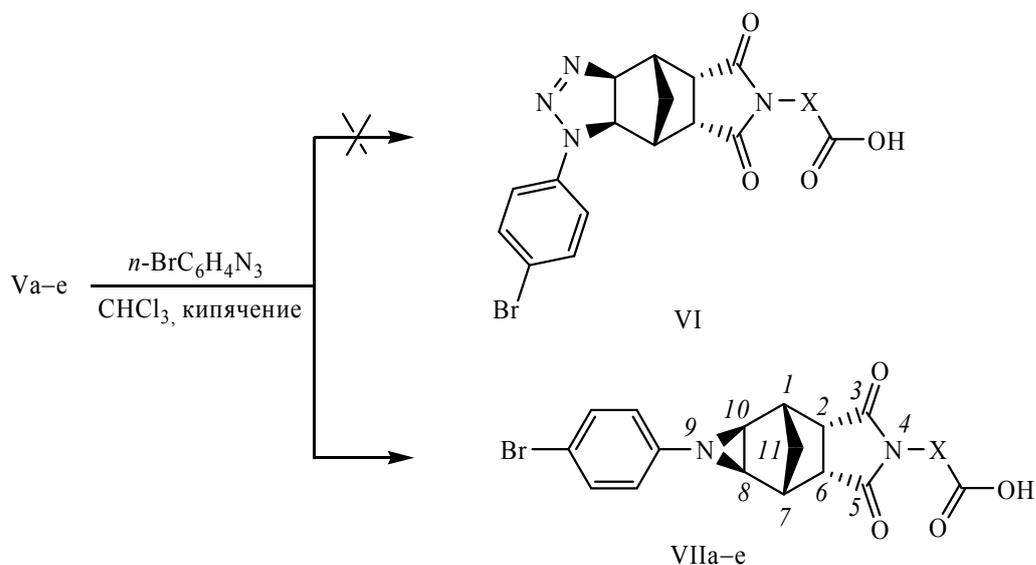
В качестве объектов исследования нами выбраны (4-азатрицикло[5.2.1.0<sup>2-эндо</sup>,6-эндо]дец-8-ен-3,5-дион-4-ил)карбоновые кислоты – известные продукты конденсации эндикового ангидрида (I) с аминокислотами: глицином, α- и β-аланинами, ε-аминокапроновой, аспарагиновой и глутаминовой кислотами [6, 11–13], широко используемыми в органическом синтезе, например [9; 17].

Синтез известных (Va-в, д, е) и новой (Vr) кислот осуществлен по предложенной ранее методике кипячением смесей эквимольных количеств ангидрида (I) и соответствующих аминокислот в ледяной уксусной кислоте [5]; целевые продукты получены с высоким выходом и высокой степенью чистоты.



Полученные диацетиламинокислоты были введены в реакцию с *n*-бромфенилазидом. Взаимодействие азида с кислотами (Va-e) проводили при кипячении

эквимольных количеств реагентов в среде сухого хлороформа, при этом вместо ожидаемых триазиолонов (VI) в качестве единственных продуктов реакций с высокими выходами были выделены азиридины (VIIa-e).



Убедительные доказательства структуры синтезированных гетероциклических соединений получены на основе анализа их спектров ЯМР  $^1\text{H}$ . Основными критериями, позволяющими судить о характере образующегося гетероцикла (триазиолин или азиридин), являются положение и мультиплетность сигналов в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$ , характеризующих резонанс протонов гетероциклического фрагмента. Действительно, в спектрах ПМР азиридинов (**VIIб, в**) ввиду высокой симметрии молекул протоны  $\text{H}^8$  и  $\text{H}^{10}$  эквивалентны и резонируют в области 2.98 и 3.05 м. д. соответственно. Отсутствие расщепления сигналов с участием предмостиковых протонов  $\text{H}^1$ ,  $\text{H}^7$  свидетельствует об их *эндо*-ориентации и согласующихся со стереохимическим течением реакции в соответствии с известным правилом *экзо*-атаки Альдера [2; 10]. Дополнительным подтверждением *экзо*-ориентации образующегося гетероциклического фрагмента по отношению к бициклическому каркасу является существенная неэквивалентность сигналов протонов мостика и сдвиг одного из них ( $\text{H}^{11a}$ ) в область сильного поля по сравнению с его положением в спектрах молекул исходных олефинов. Протон ( $\text{H}^{11a}$ ) расположен непосредственно над плоскостью трехчленного цикла и испытывает сильное магнитно-анизотропное воздействие этого фрагмента.

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  сходных по структуре триазиолонов в силу значительной асимметрии их молекул, обусловленной присутствием несимметрично замещенного гетероциклического фрагмента, значительно отличаются от спектров азиридинов (**VIIб, в**) и характеризуется неэквивалентностью сигналов парных протонов ( $\text{H}^2$  и  $\text{H}^6$ ,  $\text{H}^1$  и  $\text{H}^7$ ) каркаса (соединение (**VIII**) [1]). Упомянутая неэквивалентность наиболее значительна для протонов ( $\text{H}^2$ ,  $\text{H}^6$ ), входящих в состав гетероциклического фрагмента, которые резонируют в областях 4.63 и 3.84 м.д. соответственно (рис. 1), их взаимодействие описывается характерной для подобных систем, вицинальной константой 9.0 Гц [8].

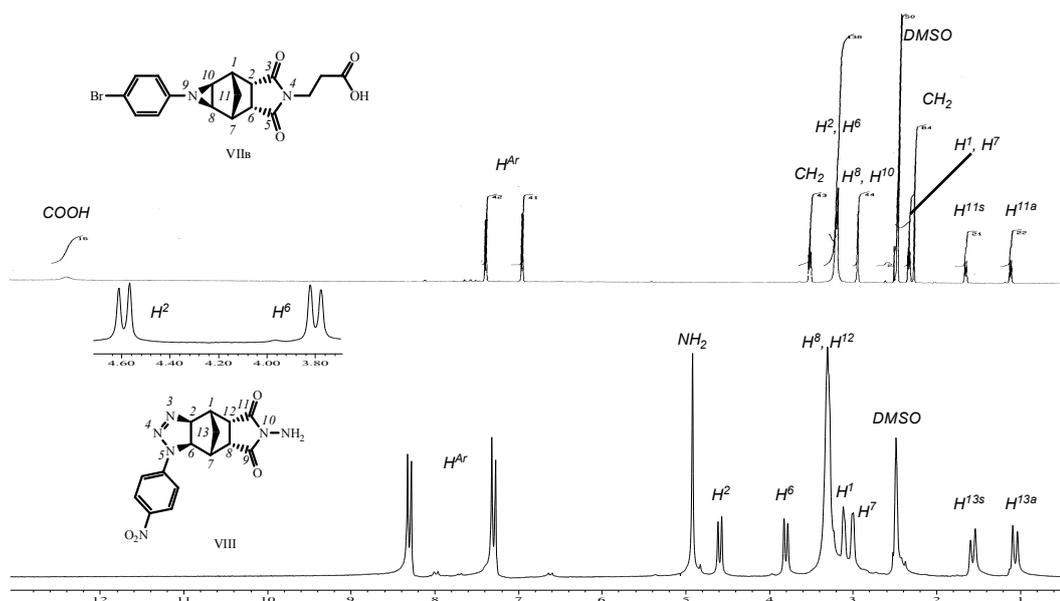
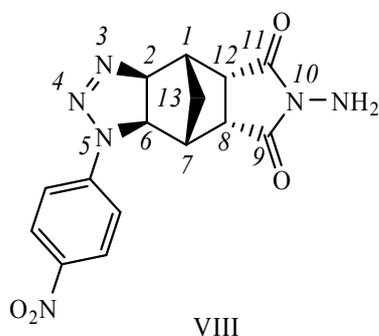


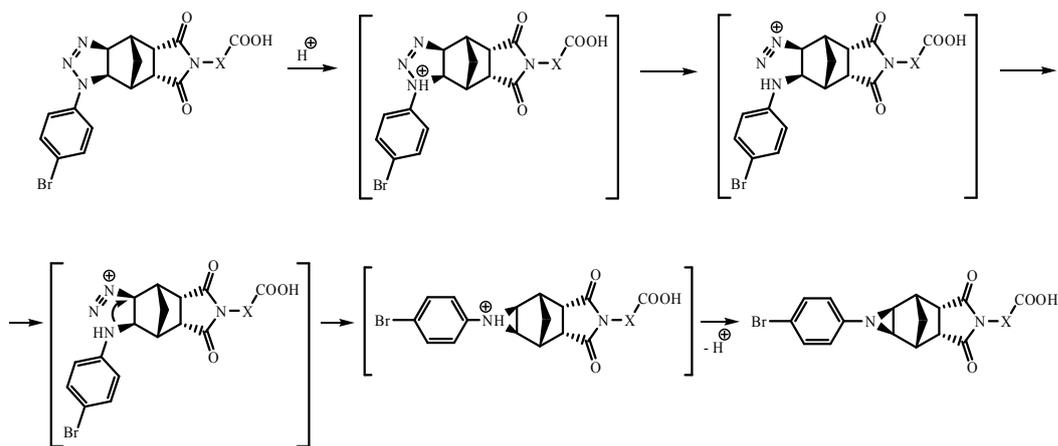
Рис. 1. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  азиридина (VIb) и триазолина (VIII)



Образование азиридинового цикла в реакциях норборнена и различных его производных с ариламидами замечено ранее лишь в особых условиях – в условиях термолита (когда трансформации подвергались устойчивые в обычных условиях продукты [3+2]-циклоприсоединения), в условиях УФ-облучения реакционных смесей, а также в результате ацидолиза триазолинов сильными кислотами [14; 18]. Ниже приведена схема предполагаемого механизма образования азиридинов (VIa-e) при ацидолизе триазолиновых систем.

Полученные результаты позволяют предположить, что в образовании азиридинового цикла непосредственное участие принимает карбоксильная группа. Ввиду конформационной жесткости бициклического каркаса и пространственного сближения гетероциклического фрагмента и карбоксильной группы участие последней в процессе образования азиридинового цикла может носить как меж- так и внутримолекулярный характер.

Таким образом, исследование реакций (3,5-диоксо-4-азатрицикло[5.2.1.0<sup>2-эндо</sup>, 6-эндо]дец-8-ен-4-ил)карбоновых кислот с п-бромфенилазидом обнаружило необычное протекание последних и позволило предложить простой способ введения азиридинового цикла в молекулы полициклических каркасных соединений.



### Экспериментальная часть

ИК-спектры измеряли на спектрометре UR-20 для образцов соединений в таблетках с бромидом калия. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  записывали на радиоспектрометрах Bruker DAX-500 с рабочей частотой генератора 500 МГц и Varian VXR с рабочей частотой 200 МГц для растворов соединений в дейтеродиметилсульфоксиде с использованием ТМС в качестве внутреннего стандарта. Контроль за ходом реакций и чистотой синтезированных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254, элюент – эфир, проявитель – пары йода. Элементный анализ выполняли на анализаторе Carlo Erba.

(4-Азатрицикло[5.2.1.0<sup>2-эндо,6-эндо</sup>]дец-8-ен-3,5-дион-4-ил)карбоновые кислоты (Va-в, д, е) синтезированы по методике, приведенной в работе [5].

**6-(4-Азатрицикло[5.2.1.0<sup>2-эндо,6-эндо</sup>]дец-8-ен-3,5-дион-4-ил)гексановая кислота (Vг).** Смесь 10.0 г (0.061 моль) ангидрида (1) и 8.0 г (0.061 моль)  $\epsilon$ -аминокапроновой кислоты кипятили в 30 мл ледяной уксусной кислоты. По окончании реакции (около 12 ч по данным ТСХ) летучие продукты удаляли в вакууме водоструйного насоса. Выход 81%, маслообразное вещество,  $R_f$  (эфир) 0.43. ИК-спектр,  $\text{см}^{-1}$  (KBr): 3510, 1760, 1735, 1700, 1240, 740. Вычислено, %: С 64.98; Н 6.86; N 5.05.  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ . Найдено, %: С 65.17; Н 6.71; N 5.15.

**3-(9-{4-бромфенил}-4,9-дiazатетрацикло[5.3.1.0<sup>2-эндо,6-эндо</sup>.0<sup>8-экзо,10-экзо</sup>]ундека-3,5-дион-4-ил)пропановая кислота (VIв).** Смесь 2.35 г (0.01 моль) имидокислоты (Vв) и 1.98 г (0.01 моль) *n*-бромфенилазида в 25–30 мл хлороформа кипятили до окончания реакции (данные ТСХ). Выпавший при охлаждении осадок отфильтровывали, промывали на фильтре хлороформом, высушивали на воздухе и подвергали перекристаллизации из 2-пропанола. Выход 72.7%, т.пл. 220–222 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д. (500 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ): 12.18 уш.с (1H, COOH), 7.30 д (2H, H аром.), 6.88 д (2H, H аром.), 3.50 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.22 м (2H,  $\text{H}^2$ ,  $\text{H}^6$ ), 2.98 м (2H,  $\text{H}^8$ ,  $\text{H}^{10}$ ), 2.36 м (2H,  $\text{H}^1$ ,  $\text{H}^7$ ), 2.30 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.70 д (1H,  $\text{H}^{11s}$ ), 1.18 д (1H,  $\text{H}^{11a}$ ). Вычислено, %: N 6.91.  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_4$ . Найдено, %: N 6.94. По приведенной методике синтезированы также соединения (VIa, б, г-е).

**(9-{4-бромфенил}-4,9-дiazатетрацикло[5.3.1.0<sup>2-эндо,6-эндо</sup>.0<sup>8-экзо,10-экзо</sup>]ундека-3,5-дион-4-ил)этановая кислота (VIа).** Выход 88.4%, т.пл. 264–265 °С. ИК-спектр,  $\text{см}^{-1}$  (KBr): 3330, 3040, 1765, 1720, 1595, 1510, 855. Вычислено, %: N 7.16.  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_4$ . Найдено, %: N 7.04.

**2-(9-{4-бромфенил}-4,9-дiazатетрацикло[5.3.1.0<sup>2-эндо,6-эндо</sup>.0<sup>8-экзо,10-экзо</sup>]ундека-**

**3,5-дион-4-ил)пропановая кислота (VIб).** Выход 85.5%, т.пл. 195–198 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д. (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 12.70 уш.с (1H, COOH), 8.04 д (2H, H аром.), 7.12 д (2H, H аром.), 4.57 кв (1H, CH), 3.24 м (2H, H<sup>2</sup>, H<sup>6</sup>), 3.05 м (2H, H<sup>8</sup>, H<sup>10</sup>), 2.45 м (2H, H<sup>1</sup>, H<sup>7</sup>), 1.71 д (1H, H<sup>11s</sup>), 1.35 д (3H, CH<sub>3</sub>), 1.25 д (1H, H<sup>11a</sup>). Вычислено, %: N 6.91. C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Найдено, %: N 7.01.

**6-(9-{4-бромфенил}-4,9-дiazатетрацикло[5.3.1.0<sup>2-эндо,6-эндо</sup>.0<sup>8-экзо,10-экзо</sup>]<sup>10</sup>ундека-3,5-дион-4-ил)гексановая кислота (VIг).** Выход 71.9%, т.пл. 129–130 °С. ИК-спектр, см<sup>-1</sup> (KBr): 3470, 1780, 1760, 1720, 1600, 1500, 840. Вычислено, %: N 6.26. C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Найдено, %: N 6.13.

**2-(9-{4-бромфенил}-4,9-дiazатетрацикло[5.3.1.0<sup>2-эндо,6-эндо</sup>.0<sup>8-экзо,10-экзо</sup>]<sup>10</sup>ундека-3,5-дион-4-ил)бутан-1,4-диовая кислота (VIд).** Выход 64.3%, т.пл. 154–155 °С. ИК-спектр, см<sup>-1</sup> (KBr): 3300, 1760, 1730, 1620, 1510, 845. Вычислено, %: N 6.71. C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>6</sub>. Найдено, %: N 6.92.

**2-(9-{4-бромфенил}-4,9-дiazатетрацикло[5.3.1.0<sup>2-эндо,6-эндо</sup>.0<sup>8-экзо,10-экзо</sup>]<sup>10</sup>ундека-3,5-дион-4-ил)пентан-1,5-диовая кислота (VIе).** Выход 84.3%, т.пл. 216–220 °С. ИК-спектр, см<sup>-1</sup> (KBr): 3420, 1790, 1750, 1715, 1610, 1510, 855. Вычислено, %: N 6.50. C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>6</sub>. Найдено, %: N 6.41.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Государственного фонда фундаментальных исследований Украины, грант № Ф25.3/067*

### Библиографические ссылки

1. **Касьян, Л. И.** Структура и реакционная способность гидразида бицикло[2.2.1]гепт-2-ен-эндо-5, эндо-6-дикарбоновой (эндиковой) кислоты / Л. И. Касьян, И. Н. Тарабара, С. В. Шишкина, О. В. Шишкин, В. И. Мусатов // Журн. орган. химии. – 2005. – Т. 41, вып. 8 – С. 1145–1154.
2. **Онищенко, А. С.** Диеновый синтез / А. С. Онищенко. – М., 1963. – 650 с.
3. **Самуилов, Я. Д.** Реакционная способность замещенных норборненов в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с ариламидами / Я. Д. Самуилов, А. И. Мовчан, Л. В. Коношенко, В. В. Племенков, А. И. Коновалов // Журн. орган. химии. – 1981. – Т. 17, вып. 8. – С. 1626–1629.
4. **Тарабара, И. Н.** Взаимодействие имидов ряда норборнена с ароматическими азидами / И. Н. Тарабара, А. О. Касьян, М. Ю. Яровой, С. В. Шишкина, О. В. Шишкин, Л. И. Касьян // Журн. орган. химии. – 2004. – Т. 40, вып. 7. – С. 1033–1039.
5. **Тарабара, И. Н.** Новые мочевины с норборненовым фрагментом / И. Н. Тарабара, Я. С. Бондаренко, Л. И. Касьян // Вопр. химии и хим. технологии. – 2004. – № 3. – С. 45–49.
6. **Biagini, S. C. G.** The synthesis of N-Norbornenil – amino acids and esters: monomers for the preparation of well defined polymers / S. C. G. Biagini, S. M. Bush, V. C. Gibson, L. Mazzaroi, M. North, W. G. Teasdale, C. M. Williams, G. Zagotto, D. Zamuner // Tetrahedron. – 1995. – Vol. 51, № 26. – P. 7242–7262.
7. **Da Silva, A. E.** Synthesis and characterization of exo-endo and endo-endo benzenesulfonilaziridines / A. E. Da Silva, R. J. Nunes, M. Uieara // Synth. Commun. – 2004. – Vol. 34, № 17. – P. 3073–3081.
8. **Halton, B.** The formation and decomposition of Δ<sup>2</sup>-triazolines derived from bicycle[2.2.1]heptadienes / B. Halton, A. D. Woolhouse // Aust. J. Chem. – 1973. – Vol. 26. – P. 619–627.
9. **Jones, I. A.** The synthesis of conformationally constrained analogues of the ACE inhibitor Idrapril / I. A. Jones, W. Jones, M. North // Tetrahedron. – 1999. – Vol. 55. – P. 279–290.
10. **Klumpp, C. W.** Die Chemie der in 7-Stellung substituierten Norbornadiene; eine Untersuchung des sterischen Verlaufs einiger Additions-Reaktionen ungesättigter Bicyclo[2.2.1]heptanderivate und über den Gültigkeitsbereich der Alderschen exo-Regel / C. W.

- Klumpp, A. H. Veeffkind, W. L. De Graaf, F. Bichelhanpt // *Ann. Chem.* – 1967. – Bd. 706. – S. 47–67.
11. **Koch, H.** Thalidomid-Analoga / H. Koch, J. Kotlan // *Monatsh. Chem.* – 1966. – Bd. 97, № 6. – S. 1648–1659.
  12. **Koch, H.** Thalidomid-Analoga. 2. Mitt. / H. Koch, J. Kotlan, H. Braun // *Monatsh. Chem.* – 1967. – Bd. 98, № 3. – S. 702–712.
  13. **Koch, H.** Thalidomid-Analoga. 3. Mitt. / H. Koch, J. Kotlan, E. Farkouh, M. Linder // *Monatsh. Chem.* – 1971. – Bd. 102. – S. 609–621.
  14. **L'abbe, G.** Decomposition and addition reactions of organic azides / G. L'abbe // *Chem. Rev.* – 1969. – Vol. 69, № 3. – P. 345–363.
  15. **Oakland, J. S.** Studies in the Norbornene Series. Part II. Synthesis and Reactions Some Norbornanes carrying Fused Heterocycles / J. S. Oakland, F. Scheinmann // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* – 1973. – № 4. – P. 800–806.
  16. **Oehlschlager, A. C.** Evidence for the formation of exo and endo aziridines in the reaction of cis-endo and cis-exo-bicyclo[2.2.1]-5-heptene-2,3-dicarboxylic anhydride and benzenesulfonyl azide / A. C. Oehlschlager, L. H. Zalkow // *Can. J. Chem.* – 1969. – Vol. 47. – P. 461–465.
  17. **Ranganathan, D.** Norbornene-constrained cyclic peptides with hairpin architecture: design, synthesis, conformation and membrane ion transport / D. Ranganathan, V. Haridas, S. Kurur, R. Nagaraj, E. Bikshapathy, A. C. Kunwar, A. V. S. Sarma, M. Vairamani // *J. Org. Chem.* – 2000. – Vol. 65. – P. 365–374.
  18. **Scriven, E. F. V.** Azides: Their preparation and synthetic uses / E. F. V. Scriven, K. Turnbull // *Chem. Rev.* – 1988. – Vol. 88, № 3. – P. 297–368.
  19. **Zalkow, L. H.** The reaction of benzenesulfonyl azide with bicyclo[2.2.1]-2-heptene / L. H. Zalkow, A. C. Oehlschlager // *J. Org. Chem.* – 1963. – Vol. 28 – P. 3303–3309.

Надійшла до редколегії 12.06.08

УДК 547.3+542.943-92

А. А. Жураковский, И. Н. Тарабара

*Днепропетровский национальный университет им. Олеся Гончара*

### НОВЫЕ ЭПОКСИДНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ НА ОСНОВЕ ПРОДУКТОВ КОНДЕНСАЦИИ ЭНДИКОВОГО АНГИДРИДА С АМИНОКИСЛОТАМИ

Здійснено синтез нових епоксидів на основі продуктів конденсації ендикового ангідриду з амінокислотами – (±)- $\alpha$ -аланіном, (-)- $\alpha$ -аланіном і  $\beta$ -аланіном. Вибрано оптимальну послідовність реакцій та умов синтезу. Будову продуктів підтверджено методами ІЧ-спектроскопії та спектроскопії ЯМР  $^1\text{H}$ .

Продукты конденсации эндикового ангидрида (**1**) с алифатическими аминокислотами неоднократно использованы нами для получения различных типов соединений как с участием карбоксильной группы, так и напряженной двойной связи, в частности, для синтеза амидов (**2**, X = CH<sub>2</sub>, CH(CH<sub>3</sub>), R = Alk, Ar, Het) [2, 3], мочевины, уретанов (**3**) и их эпоксидных производных (**4**, R = Alk, Ar, Het, R' = Alk) [4; 5], а также более сложных соединений (**5**, **6**, R = Ar) [5; 6]. Целью данной работы явилась разработка удобного метода синтеза новых эпоксидных производных на основе продуктов конденсации эндикового ангидрида с изомерными аминокислотами, причем, в случае  $\alpha$ -аланина использованы как рацемическая,

© А. А. Жураковский, И. Н. Тарабара, 2008